

Aus der Urologischen Klinik und — Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Brosig

DAS PRIMÄRE HARNBLASENKARZINOM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietmar Tatzel

aus Mährisch—Ostrau

1969

Aus der Urologischen Klinik und - Poliklinik der Freien Universität
Berlin

im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. Wilhelm Brosig

Das primäre Harnblasenkarzinom

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietmar Tatzel

aus Mährisch-Ostrau

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr.med. Wilhelm B r o s i g

Korreferent: **Professor Dr. med. Reinhard N a g e l**



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin:

Promoviert am: **23.6.1969**

Disposition

	<u>Seite</u>
1. Häufigkeit	1
2. Geschlechts- und Altersverteilung	1
3. Lokalisation	1
4. Ätiologie	2
5a) Histologie	3
5b) Einteilung der malignen epithelialen Blasentumoren	
5c) Metastasen und Rezidivneigung	
6. Symptomatik	7
7. Diagnostik	8
8. Therapie	10
9. Prognose	15
10. Eigene Untersuchungen	18
11. Diskussion	33
12. Zusammenfassung	38
13. Tabellarischer Anhang	40
14. Literaturverzeichnis	55



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung,
Lokalisation

Nach einem Bericht des Statistischen Bundesamtes (81) starben im Jahre 1960 in der Bundesrepublik Deutschland bei einer Bevölkerungszahl von 53,4 Millionen 606.853 Menschen. Davon fielen 105.048 Kranke, das sind 17,31 % aller Sterbefälle, bösartigen Neubildungen zum Opfer. Der prozentuale Anteil der Harnblasengeschwülste an den Krebstodesfällen stieg seit 1949 von 3,0 % auf 3,8 % im Jahre 1956 (8).

FUCHS (9), DEAN und ASH (2), BAUER (68), BOEMINGHAUS (15) fanden, daß Tumoren der Harnblase beim Mann häufiger als bei der Frau vorkommen. Ihre Angaben liegen zwischen 5,3:1 und 2:1. Im Durchschnitt ergibt sich ein Verhältnis von 3,3:1. Während beim Mann vor dem 40. Lebensjahr die histologisch benignen Tumoren und später dann die malignen überwiegen, ist es bei der Frau umgekehrt (1). MOSTOFI (3), der die Geschlechtsverteilung in Bezug zu den histologischen Merkmalen der Gewächse untersuchte, fand, daß das Verhältnis Mann zu Frau bei nicht infiltrierenden Karzinomen 4:2, bei infiltrierenden Karzinomen 3:2 beträgt. Wie aus Statistiken von DEAN und ASH (2) sowie KUSUNOKI und Mitarbeitern (77) hervorgeht, standen 2/3 aller Patienten mit Blasenkrebs zwischen dem 50.-69. Lebensjahr. Im Kindesalter und in der Jugend sind Blasenkarzinome sehr selten.

Fast die Hälfte aller Karzinome lokalisiert sich in der Seitenwand. Weit weniger befallen sind die Hinterwand und der Boden der Harnblase. Sehr selten zu finden sind die Tumoren in der Vorderwand und im Scheitel (75).

Ätiologie

Über die Ätiologie der Blasenkarzinome ist nichts bekannt (69). Eine Ausnahme machen die Geschwülste von Anilinarbeitern, bei denen durch Einwirkung chemischer Reizstoffe häufig Karzinome entstehen. Obwohl REHN (13) bereits 1895 auf den Anilintumor hinwies, hat es mehrere Jahrzehnte gedauert, bis es tatsächlich einwandfrei gelang, das eigentliche Karzinogen, nämlich das β -Naphthylamin nachzuweisen (14, 16, 17). Daß auch andere Substanzen z.B. 4-amino-diphenyl (18), Privin, Myralon, Imidin (19), Anilin (14) und Benzidin (25) für die Entstehung von Blasenkarzinomen verantwortlich zu machen sind, konnte nur im Tierexperiment sichergestellt werden. Inwieweit diese kanzerogenen Stoffe auch auf den Menschen einwirken, muß noch ermittelt werden. HAMILTON'S (26) Anschauung, daß Arsenwasserstoff ein Kanzerogen sei, ließ sich nicht bestätigen. PRICE und Mitarbeiter (70) wiesen in einem Tierexperiment nach, daß Tryptophan-derivate, analog den exogenen Karzinogenen der chemischen Industrie, endogene Karzinogene sein können, die im Stande sind, Blasentumoren hervorzurufen. Man nimmt an, daß die β -Glucuronidase den Vorgang der Kopplung von Tryptophan-derivat und Glucuronsäure rückgängig macht und damit die kanzerogenen Stoffe aktiviert. Gegen diese Theorie spricht einmal, daß nach Tumorentfernung die Enzymaktivität der β -Glucuronidase oft erhöht bleibt und zum anderen, daß nur bei der Hälfte aller Patienten mit Blasenkarzinom ein anormaler Tryptophanmetabolismus vorliegt (82). Die Untersuchungen von KUCHENBERGER (21), HUGGINS und SMITH (20) sprechen dafür, daß

das Karzinogen nicht auf dem Blutwege wirkt, sondern über den Urin. Die Versuche von SCOTT und BOYD (22) zeigten, daß nach Implantation der Harnleiter in den Darm und Verfütterung von β -Naphthylamin bei Hunden zwar Harnleitertumoren, aber keine Blasentumoren entstanden. Mc. DONALD und LUND (23) fanden, daß sich nur dort Karzinome entwickeln, wo die Blasenschleimhaut mit dem Urin in Berührung kommt; das bedeutet, daß zur Bildung von Blasenkarzinomen Blasenschleimhaut vorhanden sein muß. Nach Entfernung der Blase und Ableitung des Urins, z.B in den Darm, entsteht kein Karzinom, auch wenn das kanzerogene Agens zugeführt wird. Die Beobachtungen einer spontanen Rückbildung von Blasenkarzinomen nach Urinableitung paßt ebenfalls in dieses Bild (24). Auch zeigte BROSIG (24), daß vom Urin ausgeschaltete Blasenanteile in 33 %, ungeteilte Blasen in 80 % Tumoren nach Zufuhr karzinogener Substanzen aufwiesen.

Histologie, Einteilung der malignen epithelialen Blasentumoren, Metastasen und Rezidivneigung

Als Ausgangsmaterial für die Bildung von Tumoren finden sich in der Wand der Harnblase Epithel (Urothel), Bindegewebe, Muskulatur, Blut- sowie Lymphgefäße. Dementsprechend sind auch Tumoren dieser verschiedenen Herkunft beschrieben worden. Da sich die vorliegende Arbeit nur mit primären Harnblasenkarzinomen befaßt, wird im folgenden Teil nur auf diese eingegangen.

Infiltratives Wachstum, Rezidive und Metastasen bedingen die Bösartigkeit einer Geschwulst. Die direkte Ausbreitung geschieht kontinuierlich und

unauffhaltsam. Die Fernmetastasen entstehen aus Blutgefäßembolien, von denen sehr viele zugrundegehen, ehe sich eine ansiedelt (76). HINTZE (76) teilt 3 Stadien der Metastasen ein: die I. Zone zeigt sehr häufige, örtliche Metastasen, die nicht immer mit Sicherheit den Primärtumor erkennen lassen. Bei Zone II strahlen die Metastasen von der Harnblase bis zu den regionären Lymphknoten, und bei Zone III werden Knochen, Lunge, Leber, Peritoneum und andere Organe befallen, vorzüglich in dieser Reihenfolge. Im zystoskopischen Bild erscheinen die Karzinome in drei Formen. Die exophytisch wachsenden Tumoren haben das Aussehen eines soliden Tumors oder eines breitbasigen blumenkohlartigen Papillomes (Carcinoma papillare). Beide Arten neigen zu Nekrose und geschwürigem Zerfall. Dritte Form der malignen epithelialen Blasentumoren, das sogenannte infiltrierende Blasenkarzinom, ist schwer zu erkennen. Es breitet sich in seinem Anfangsstadium nur innerhalb der Blasenwand aus, die deshalb anfänglich kaum verändert ist (67). Alle Karzinome mit Ausnahme des Adeno-Karzinoms gehen vom Übergangsepithel aus und werden deshalb als Übergangsepithel-Karzinome bezeichnet. Die malignen epithelialen Tumoren lassen sich nach den Zelltypen und dem Grad der Anaplasie unterteilen:

- I Carcinoma papillare
- II Carcinoma solidum
- III Adenokarzinom
- IV Plattenepithelkarzinom

Das papilläre Karzinom - Carcinoma papillare ist die häufigste Form. Es hat Ähnlichkeit mit dem Papillom, aber seine Basis ist relativ breiter, der Stiel relativ kürzer und die Zotten sind keulenförmig oder abgestumpft und verwischt. Die

Form ist vielgestaltig: schüsselförmig, blumenkohlartig, knollig. Je größer das papilläre Karzinom ist, desto mehr zeigt es ein knollig-solides Aussehen; nur die Oberfläche weist dann noch papilläre Reste auf (10, 11, 12). Die Zellen der papillären Karzinome sind pluriform, zusammengedrängt und unregelmäßig geschichtet. Charakteristisch sind die atypischen Nuklei, Anaplasien, Riesenzellen und mitotischen Figuren. Das Zytoplasma der schuppenartigen Zellen kann klar und wässrig sein, aber auch glasig-hyalin. Selten treten kerato-hyaline Granula auf. Das koagulierte Protein der Zelle schafft manchmal Hohlräume, welche, aufgefüllt mit Mineralsalzen des Urins, ein bizarres Bild, besonders bei nekrotischem Tumor, entwerfen (74).

Das solide Karzinom ist seltener. Es wächst schnell und füllt oft die halbe oder gar die gesamte Harnblase aus, dabei entwickelt es sich ausgesprochen infiltrativ mit raschem Einbruch in die Muskulatur und Vordringen in das paravesikale Gewebe (66). Nekroseherde im Zentrum des soliden Karzinoms oder an der Oberfläche sind nicht selten. Ob das solide Karzinom aus primär papillären Tumoren entsteht oder durch Entdifferenzierung anderer Tumortypen, ist nicht zu entscheiden (74).

Das Adeno-Karzinom ist der seltenste Typ (1, 74) und stellt ein malignes Wachstum des drüsigen Epithels dar. Es entsteht aus der paraprostatichen Drüse am Blasenausgang oder den Urachusresten. Histologisch ist es aus undifferenziertem zylindrischen und kubischen, schleimbildenden Epithel, Bindegewebe und einigen glatten Muskelfasern zusammengesetzt (1).

Das Plattenepithel-Karzinom ist selten und weist in verschieden hohem Grad Verwornung auf. Es hat oft Ähnlichkeit mit dem papillären Karzinom. Aber es kann auch solide und derb sein oder einen glatten Rand mit nekrotischem Zentrum und charakteristisch schuppiger Oberfläche besitzen. 93 % der Plattenepithel-Karzinome zeigen diffus infiltratives Wachstum (75). Die Plattenepithel-Karzinome metastasieren leicht.

Die Abweichung der Geschwulstzellen in ihrem Aufbau von dem der Mutterzellen ist verschieden groß. Der Grad der Malignität ist direkt proportional der Entdifferenzierung der epithelialen Zellen (71). MACKASCHKEW und SOKOLOW (72) messen dieser Erkennt-

nis keine besondere Bedeutung bei. Dagegen nimmt BRODERS (4) den Grad der Abweichungen von Tumoren eines Standpunktes von ihrem Muttergewebe als viergrädige Einteilung:

Grad I größte Ähnlichkeit der Tumoren mit dem Muttergewebe; der Tumor wächst langsam, ist also benigne.

Grad IV geringste Ähnlichkeit der Tumoren mit dem Muttergewebe; der Tumor wächst schnell, ist also maligne.

Aus dieser Einteilung zeigt sich die Schwierigkeit, zwischen benignen und malignen Tumorformen zu unterscheiden, denn die Übergänge sind fließend. Die Gut- oder Bösartigkeit braucht keineswegs identisch zu sein mit der histologischen Benignität oder Malignität. Diesem Gesichtspunkt haben JEWETT (6) und MARSHALL (5) Rechnung getragen und alle Gewächse als Karzinome mit verschiedenen Malignitätsgraden zusammengefaßt.

O Keine Infiltration, keine Metastasen.

A Vordringen bis in die Submucosa, keine Metastasen.

B₁ Eindringen bis zur Hälfte der Muskularis.

B₂ Die gesamte Muskularis ist infiltriert, Metastasenhäufigkeit liegt bei 13 %.

C Perivesikales Fettgewebe ist infiltriert, Metastasenhäufigkeit 75 %.

D₁ Regionale Drüsenmetastasen bis unterhalb der Gefäßteilungsstelle.

D₂ Auch oberhalb Metastasen und Fernmetastasen.

Diese Stadieneinteilung wurde anhand pathologisch-anatomischer Befunde aufgestellt; deshalb ist es für den Kliniker sehr schwierig, v o r dem Eingriff diesen Maßstab anzulegen.

Am häufigsten kommen die atypischen Papillome mit 41 %, die rein benignen Papillome mit 31 % und die papillären Karzinome mit 25 % vor. Adeno-Karzinome sind mit 1,2 % und andere Tumorarten mit 0,1 % angegeben (2). MOSTOFI (3) unterteilt nur in reine

Papillome, die mit 41 % die häufigste Gruppe darstellen, in papilläre Karzinome, die mit 39 % den reinen Papillomen fast nicht nachstehen und in solide Karzinome, mit 20 %. Bildet man das Verhältnis Papillom- : Karzinomhäufigkeit, so zeigt es sich, daß MOSTOFI (3), DEAN und ASH (2) zwar verschieden unterteilten, aber im Endeffekt das Gleiche herausfanden, nämlich, daß Karzinome in der Harnblase doppelt so häufig wie Papillome vorkommen.

Eine Multiplizität kommt einer Erhöhung der Malignität gleich, und Rezidive von benignen Tumoren haben die Eigenschaft, rasch in maligne Formen überzugehen. MOSTOFI (3) untersuchte 2.678 Fälle und fand, daß 24 % der Blasentumoren multipel waren. MELICOW (7) konnte nachweisen, daß 80 % von 205 Fällen der solitären Tumoren Rezidive hatten und daß von diesen Rezidiven wiederum 61 % multipel waren.

Symptomatik

Symptome der Harnblasenkarzinome sind von der Lokalisation, der Wachstumsformart des Tumors und vom Stadium des Leidens abhängig (1, 67). Die Hämaturie ist das häufigste und klinisch wichtigste Symptom (73). Nach BOSHAMER (66) findet sich bei allen Karzinomen eine schmerzlose oder schmerzhafte Blutung; sie kann mikroskopisch nachweisbar oder makroskopisch sichtbar auftreten. DEMING (27), WALLER und HAMER (28) schränken die Blutungshäufigkeit auf etwa 85 % aller Fälle ein. Interessant ist die Tatsache, daß beim Plattenepithel-Karzinom das Symptom der Blutung seltener als bei zottigen Tumorgewächsen auftritt. Die Erklärung ergibt sich aus dem schwerer verletzbaren

Stroma des Plattenepithel-Karzinoms (79). MINDER (67) bestätigt zwar in seinen Untersuchungen, daß die Blutung das häufigste und zuerst auftretende Symptom ist. Er ist aber der Ansicht, daß durch die häufige Schmerzlosigkeit der Hämaturie die Patienten zu 70-80 % wegen Miktionsbeschwerden zur Aufnahme kommen. Ganz im Gegensatz zu MINDER (67) beobachten DEMING (27), WALLER und HAMER (28) nur in 25-33 % aller Fälle Miktionsbeschwerden. Der ulcerierende und größer werdende Tumor ruft durch seine Nekrosen häufig Begleitzystitiden, Pyurien und Strangurien hervor (75). Bei einem Sitz des Tumors in Ureternähe kann es durch Verschuß des Ureterlumens zu Schmerzen und Koliken kommen. Ist die Umgebung der Blase infiltrativ ergriffen, hat der Schmerz oft einen lancierenden Charakter. Andere Nebensymptome sind akute Harnsperre, Tumorteile im Urin, Allgemeininfektion, Appetitlosigkeit, Anämie, Gewichtsverlust und Kachexie (15, 69, 73). Die Nebensymptome sind unspezifisch und lassen auf keinen Fall mit Sicherheit ein Harnblasenkarzinom erkennen. Nur eine schmerzlose Hämaturie ist so lange tumorverdächtig, bis das Gegenteil bewiesen ist.

Diagnostik

Klinisch geklärt werden muß die Beurteilung der Gut- oder Bösartigkeit des Tumors, der Zustand der oberen Harnwege und die Nierenfunktion, die Lokalisation des Tumors und die Operabilität, d.h. ob der Tumor bereits die Harnblasenwand überschritten und Metastasen in den regionären Lymphknoten gesetzt hat.

Die Probeexcision, eine nach BROSIG (82) nicht

ganz harmlose Art der Diagnose, von STAEBLER (75) als unbedingt nötig gefordert, bringt Klarheit über die Struktur und den histologischen Feinbau des Tumors. Daß sie zu den sicheren Methoden der Diagnostik zählt, zeigen die richtigen Voraussagen. Sie liegen zwischen 56 % und 80 % (5, 29, 30).

Die Angiographie der Harnblase grenzt Tumoren gegen die normale Blasenwand, aber auch ihre Ausdehnung nach außerhalb ab, insbesondere, wenn die Tumoren gefäßreicher sind als die Umgebung (83).

Zur Technik: Nach Punktion der Arteria femoralis wird der Katheter bis zur Aortenbifurkation vorgeführt, um diese darzustellen. Nach Luft- oder Sauerstoffauffüllung der Harnblase wird Kontrastmittel injiziert. Die erste Aufnahme wird knapp vor Beendigung der Injektion, weitere 2 werden in je 5 Sekunden Intervallen angeschlossen.

Die Urinanalyse, die bei vorgerückten und diagnostisch schwierigen Fällen routinemäßig angewandt wird, ist noch nicht weit genug entwickelt, um Aufschluß über die vorliegende Erkrankung zu geben; sie wird deshalb von STAEBLER (75) abgelehnt.

Da die Zytologie des Urinsedimentes für den Patienten ein sehr schonendes Verfahren darstellt, wird sie nach BROSIG (82) früher oder später die Probeexcision verdrängen. Die Sedimentuntersuchung gibt Aufschluß über eine Mikrohämaturie oder einen begleitenden Infekt. Tumorzellen im Nativpräparat werden nur in ganz vereinzelt Fällen diagnostiziert (73). PAPANICOLAU entwickelte ein Verfahren der Sedimentfärbung zum Nachweis von Tumorzellen.

Die Zystoskopie sollte während einer Blutung durchgeführt werden, um die Blutungsquelle lokalisieren zu können und nach einer Blutung, um zu erkennen, ob der Tumor papillär oder infiltrierend ist, wo er sich ausbreitet und wie groß er ist (66, 67).

Die Polyzystographie mit positivem oder negativem Kontrast in verschiedenen Füllungs- und Entleerungsstadien der Harnblase wird von TEMELIESCU (90) beschrieben. Mit dem Polyzystogramm können Behinderungen der konzentrischen Erweiterung oder Verkleinerung der Harnblase, wie sie wandinfiltrierende Prozesse verursachen, nachgewiesen werden.

Die intravenöse Pyelographie gibt über die Kompressionserscheinungen in den oberen Harnwegen und evtl. Aussparungen im Blasenschatten Aufklärung (84).

Die bimanuelle Palpation vom Rektum oder von der Vagina aus wird in Narkose vorgenommen, damit durch die erschlaffte Muskulatur der Tumor sicherer gefühlt werden kann (77).

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit -BSG- ist eine einfache, unspezifische Routineuntersuchung. Eine beschleunigte Blutkörperchensenkung spricht für das Vorliegen eines krankhaften Geschehens. Seine Art läßt sich daraus nicht bestimmen, wenn auch die stärksten Beschleunigungen unter anderem einschmelzende Tumoren zeigen (78).

Therapie

Die Behandlungsmethoden beim Harnblasenkarzinom sind bis heute so umstritten wie bei keiner anderen malignen Organerkrankung. Neben der radikalen chirurgischen Behandlung sind die Chemotherapie und Röntgenbestrahlung immer mehr in den Vordergrund der Diskussion gerückt worden.

Chemotherapie

Stickstoff-Lost-Präparate sind wegen ihres zu geringen Erfolges und wegen der zu großen Nebenwirkungen, besonders auf das Blutbild, eingestellt

worden. ULTZMANN (31) und WOLTERHOFF (32) wiesen nach, daß bei Gabe von Lost-Präparaten die Schmerzhaftigkeit der Tumoren stark reduziert wurde.

Arsen mit Fowler-Lösung soll nach HEUSCH (33) den Allgemeinzustand verbessern und einer Tumor-Kachexie entgegenwirken. Eine Therapie mit DG 428 (2-ortho-chlorbenzyl-mercapto-4-dimethylamino-5-methylpyrimidinchlorhydrat) zeigte deutlich entzündungshemmende Wirkung, jedoch keinen nennenswerten Einfluß auf Tumoren (62). Durch die Trenimonbehandlung wird das Wachstum der Tumoren gehemmt (63, 64). MEYTHALER (65) hat an 5.000 behandelten Patienten die Nebenwirkungen der Trenimonanwendung aufgezeigt: Leukopoese-Hemmungen, Knochenmarksaplasien, Venenthrombosen, Übelkeit und Erbrechen. Bei i.p. Anwendung: lokale Peritonitis mit Subileus und bei intratumoraler Injektion von Blasenkarzinomen: Nekrosen, Zystitiden und Perforationen.

KAUFMANN und LICHTENAUER (86) gelang es, metastasierende Blasenkarzinome in die Backentasche von Hamstern zu übertragen und diese Heterotransplantate durch Serientransfer über viele Tiergenerationen in ihrem histologischen Charakter unverändert zu erhalten. Mit dieser Methode war es möglich, das Tumorstadium bei Anwendung von 5-Fluorouracil zu beobachten. Das Chemotherapeutikum erreichte eine deutliche Karzinostase. In Kombination mit Radiotherapie konnte der onkolytische Effekt der Karzinomtherapie gesteigert werden, ohne daß die toxische Komponente der Behandlung erhöht wurde (85). MACKMAN und Mitarbeiter (87) konnten am Menschen in einer Behandlungsserie mit 5-Fluorouracil den Nachweis erbringen, daß intraarterielle Infusionsbehandlungen von Blasen Tumoren, die eine segmentale Blutversorgung besitzen, häufig onkolytisch wirken. Die Toxizität des 5-Fluorouracils äußert sich am Men-

schen in Erbrechen, Durchfall, Anorexie und Depression des blutbildenden Systems (85).

Röntgentiefenbestrahlung

CORDONNIER und SEAMAN (36) empfehlen die Bestrahlung bei Karzinomen, die noch nicht weit in ihrer Entwicklung (JEWETT O,A,B₁) fortgeschritten sind. Als unliebsame Nebenwirkungen können Schrumpfblass, Ulceration und Blutungen entstehen.

Radiokobaltbehandlung

Die radioaktiven Isotope können in Form des Co 60 intrakavitär als flüssige Suspension im Ballonkatheter (48, 49), als Perlen, die auf einem Faden zu einer Kette aufgereiht sind (40, 41) und als imprägnierter Nylonfaden (46, 47) benutzt werden. Als nachteilige Auswirkungen finden sich Schrumpfblass, submuköse Blutungen, gangränöse Zystitis, Tenesmen und eine Strahlentiefe von nur 1-2 cm, so daß der Anwendungsbereich der Therapie auf kleine Tumoren beschränkt bleibt (41).

Bei der Telekobaltbestrahlung kommen Pendel-, Rotations- und Stehfeldgeräte zur Anwendung. Da das Dosismaximum der radioaktiven Isotope in 3-5 cm Tiefe liegt, sollte vor jeder Strahlenbehandlung eine Entfernung des Tumors bis auf das Schleimhautniveau z.B. in Form einer Elektrokoagulation vorgenommen werden. Die Herddosis ist zwischen 4.500 und 6.000 R zu wählen, da oberhalb von 7.000 R Spätschäden des Bindegewebes auftreten. Die Belastbarkeit der Haut kann durch eine Sieb- und Rasterbestrahlung, bei der es oberflächennah zu einer Dosisverschmierung kommt, auf eine Oberflächendosis von 15.000 R bei Einzelgaben von 400 - 500 R gesteigert werden (42).

Operative Methoden

Mit der Sectio alta wird die Harnblase eröffnet und unter Sicht eine transvesicale Abtragung der Tumormassen durch eine Diathermieschlinge mit anschließender Koagulation vorgenommen. BECKER (40) und VERMOOTEN (46) erzielten durch eine Kombination mit Co 60 gute Effekte. Die Tumoren verschwanden samt Infiltrat.

Die transurethrale Elektrokoagulation, bei der sowohl der Tumor koaguliert, als auch seine Basis mit einer Diathermieschlinge entfernt wird, soll stets - wie auch alle anderen organerhaltenden Operationen - mit laufenden zystoskopischen Kontrollen gekoppelt sein, die anfangs im Abstand von 4-12 Wochen, später einmal pro Jahr erfolgen (75).

Die Elektresektion -E.R.- wird von einigen Klinikern dann gewählt, wenn der Tumor sich am Trigonom, Blasenausgang oder der Blasenhinterwand lokalisiert. POOL und COOK (37) lehnen die E.R. als nicht radikal genug ab. Für eine E.R. auch bei Tumoren, die dem 3. und 4. Grad der Broderschen Einteilung angehören, sprachen sich THOMPSON und KAPLAN (38), FLOCKS (39) und MILNER (35) aus.

Die einfache Teilresektion der Blase wird nur bei Tumoren, die sich nicht in unmittelbarer Nähe des Ostiums lokalisieren, angewandt (67, 69). Trifft dies nicht zu, muß der Harnleiter neu in die Blase implantiert werden.

Ableitung des Urins in das Recto-sigmoid (HDA):
Die Harnleiter-Darm-Anastomose nach Coffey, Stiles, Leadbetter oder Goodwin wird bei Zystektomie, Kobaltschrumpfblase oder doppelseitigen Harnstauungsnieren durchgeführt. Die Gefahren sind Stenosierung des

Ureters an der Anastomosenstelle, ascendierende Pyelonephritis und Reflux des Darminhaltes. Als Spätschäden können sich manifestieren: chronische Pyelonephritis, Schrumpfniere, Urämie, Steinbildung und hyperchlorämische Acidose.

Harnableitung bei Ureter cutaneus: Die Harnleiter-Haut-Anastomose ist einfach und rasch durchführbar, deshalb wird diese Technik bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und hochgradiger Harnstauungsnieren angewandt. Das Risiko der Operation ist klein, die Gefahr der Pyelonephritis groß und die Pflege der Fisteln schwierig (29).

Rückbildung von Blasen-Tumoren nach Urinableitung durch Uretero-Sigmoidostomie: Die Untersuchungen von BROSIG (24) zeigen, daß Urinausschaltung allein genügen kann, um einen hemmenden Einfluß auf die experimentelle Tumorbildung auszuüben, auch wenn der Urin kanzerogene Stoffe enthält. STAEBLER (75) ist überzeugt, daß die spontane Rückbildung der Tumoren in erster Linie den exophytischen Teil des Tumors betrifft und empfiehlt deshalb rechtzeitige Zystektomie und HDA. Die Uretero-Sigmoidostomie findet viele Befürworter (24, 52, 53, 54, 55, 56).

Die erweiterte Zystektomie sieht eine Ausräumung des paravesikalen Fettgewebes samt Lymphknoten vor, beim Mann werden außerdem Prostata und Samenblase, bei der Frau die Genitalorgane - evtl. mit einer Teilresektion der Vagina - mitentfernt. Die Operationsmethode, einzeitig oder mehrzeitig durchgeführt, empfehlen CORDONNIER (58), KERR und COLBY (59). MARSHALL und WHITMORE (57) lehnen eine Zystektomie ab, wenn der Tumor klein ist, keine Metastasen nachgewiesen worden sind, oder der Kranke zu alt und der Allgemeinzustand zu schlecht ist.

WELCH und NATHANSON (61) veröffentlichten gegen den Wert einer Operation eine Statistik, die bei unbehandelten aber nicht histologisch differenzierten Blasenkarzinomen eine 10 %ige Überlebenszeit von 5 Jahren aufweist; SAUER und Mitarbeiter (60) widerlegten WELCH und NATHANSON (61): von 54 Patienten, bei denen ein Harnblasen-Karzinom einwandfrei diagnostiziert wurde, lebte nach 2 Jahren keiner mehr.

Prognose

Die allgemeine Erfahrung hat gezeigt, daß mit der Chemotherapie allein eine Heilung nicht zu erreichen ist. HAMMER und KROGH (63) fanden bei der Behandlung von 261 inoperablen und nicht mehr bestrahlungsfähigen Krebsfällen, daß es zwar bis heute noch nicht möglich ist, Karzinome mit Trenimon, DG 428 oder E 39 zu heilen, daß aber Trenimon das Mittel der Wahl zur prä- und postoperativen Schutztherapie ist.

Die Behandlung von 4 Blasentumoren mit 5-Fluorouracil brachte MYHRE und FJAERLI (88) bei keinem der Patienten gute Ergebnisse. Das Tumorwachstum wurde bei einem der Patienten gar nicht beeinflußt, bei den anderen trat eine subjektive Besserung ein, ohne daß sie objektiviert werden konnte. Ähnlich negativ urteilen FIELD (89), MACKMANN und Mitarbeiter (87).

Durch alleinige Röntgentiefenbestrahlung erzielte DEUTICKE (34) eine 5-Jahres-Heilung von 25 %. Bei Telekobaltbestrahlung beträgt die Überlebensrate etwa 30 % (42), bei der intrakavitären Behandlung mit Co 60 schwankt sie je nach Autor zwischen 15 und 42 %: WILDBOLZ und FORETTI (43)

15 %, BECKER (44) 22 %, STAHLER (75) 32 %, MAYOR (45) 42 %.

Die Sectio alta kombiniert mit nachfolgender Radiumbehandlung erbrachte bei FLOCKS (39) eine 4-Jahres-Überlebensrate von 29 %.

KEYES (94) unterzog 111 Patienten einer Koagulation und Radiumtherapie. Über 5 Jahre lebten 49 Patienten = 44,1 %, davon hatten 6 Rezidive, die einer erneuten Behandlung bedurften.

THOMPSON und KAPLAN (38) erreichten mit der Elektroresektion bei 273 Fällen, die durchweg dem 3. und 4. Grad der Broderschen Einteilung entsprachen, eine 5-Jahres-Heilung von 31,9 %. Dabei fielen auf den 3. Grad 37,6 % und auf den 4. Grad 17,7 %. Die primäre Mortalität lag bei 1 %. FLOCKS (39) berichtet von 56 % Überlebenden bei Tumoren, die oberflächlich submucös lagen und von 3 % Überlebenden bei Tumoren, die schon in die Muskulatur vorgedrungen waren (JEWETT B₂). Nach WALLER und HAMER (28) lebten von 100 elektroresezierten Patienten nach 5 Jahren 34 %.

Die Teilresektion scheint die Behandlungsmethode der Wahl zu sein. Sie zeigt bessere Ergebnisse als die totale Zystektomie. Die 5-Jahres-Überlebenszeit liegt bei etwa 23 % (35, 50, 51, 95).

Bei der totalen Zystektomie differiert die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 5 und 33,3 %: COLBY und SNIFFER (92) 5 %, JEWETT und LEWIS (80) 6 %, JEWETT (51) 18 %, FERRIS und PRIESTLEY (91) 19 %, Mc. DONALD und THOMPSON (93) 29 % und CORDONNIER (58) 33 1/3 %. Die primäre Mortalität ist ebenfalls von Autor zu Autor verschieden: CORDONNIER (58) 4,3 %, IETKOVIC (99) 4,6 %, MARSHALL und WHITMORE (57) 5 %, KERR und COLBY (59) 20 %, EDELMANN (98)

29,4 %, JEWETT (97) 30 % und HINMANN (96) 40 %.
DEAN und ASH (2) konnten die primäre Mortalität
durch Antibiotikagaben von 27 auf 5 % senken.

Eigene Untersuchungen

Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung

In der Zeit vom 1.1.1959 bis 30.4.1968 wurden in der Urologischen Klinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend 219 Fälle wegen eines Harnblasenkarzinoms behandelt. Davon waren 165 Männer und 54 Frauen. Das Verhältnis betrug demnach 3,06 : 1.

Das Alter der Patienten lag zwischen 40 und 89 Jahren. Das Durchschnittsalter errechnet sich mit 67,29 Jahre.

Am häufigsten trat das Harnblasenkarzinom bei beiden Geschlechtern im 6. Dezenium auf (Tabelle 1).

Lokalisation

Fast 1/3 aller Harnblasenkarzinome lokalisiert sich an der Seiten- und Hinterwand, etwa die Hälfte vornehmlich auf dem Boden der Harnblase. Weit weniger von Tumoren befallen ist der Scheitel der Blase. Die Vorderwand ist am seltensten Sitz einer bösartigen Geschwulst. Bei 16 Patienten war die gesamte Harnblase mit Tumormassen ausgefüllt (Tabelle 2).

Symptomatologie

Das Hauptsymptom für ein Harnblasenkarzinom ist die Hämaturie, denn 82 % aller Patienten wurden mit einer Blutung eingewiesen. Häufig ist diese mit Miktionsbeschwerden gekoppelt. Unter Miktionsbeschwerden im engeren Sinne sind zusammengefaßt: Algurie und Pollakisurie. Neben Hämaturie und Miktionsbeschwerden treten Symptome wie suprasymphysärer Schmerz, Pyurie, Harnverhaltung, Inkontinenz, Kolik und Kachexie zahlenmäßig in den Hintergrund (Tabelle 3). Ein Patient mit einem polymorph nekrotischen, papillär strukturierten Harnblasen-

karzinom wurde im Zustand eines Coma uraemicum eingeliefert. Symptomlos blieb bei 3 Patienten die Tumorerkrankung, die erst durch eine zufällige Routineuntersuchung entdeckt wurde. Die Zeit zwischen dem Auftreten des ersten Symptomes und der ersten ärztlichen Untersuchung lag zwischen 2 Tagen und 4 Jahren. Ein geringer Bruchteil der Patienten suchte den Arzt innerhalb einer Woche auf. Der weitest- aus größte Teil ließ 1 Woche bis 3 Monate verstreichen, ehe er den Arzt aufsuchte. Bei etwa 25 % der Patienten bestanden die klinischen Symptome zwischen einem halben Jahr und mehreren Jahren (Tabelle 4). 6 Patienten konnten nur ungenaue, nicht verwertbare oder gar keine Angaben über die Dauer ihrer Symptome machen. Die Blutsenkung (Tabelle 5) war bei 217 Patienten in 36 Fällen normal, in 65 Fällen leicht erhöht und in 116 Fällen stark erhöht. Der Rest-N bzw. der Harnstoff-N war bei 46 Patienten erhöht. 173 Patienten lagen im Normbereich (Tabelle 6).

Diagnostik

Bei 211 von 219 Patienten wurde ein Urogramm vorgenommen. Eine einseitige Stauungsniere fand sich in 34 Fällen. 17 Patienten hatten eine beidseitige Stauungsniere. Von 31 Patienten mit einer einseitig urographisch stummen Niere wies ein Patient außerdem einen partiellen Korallenstein auf. Bei einem weiteren war das Hohlsystem der anderen Niere deutlich erweitert. Ein Ausfall beider Nieren trat zweimal auf. Einseitige Stauungsniere kombiniert mit stummer Niere auf der gegenüberliegenden Seite fand sich bei 8 Patienten (Tabelle 7). 117 Patienten - das sind 55 % - wiesen keinen pathologischen Befund auf; 2 Patienten hatten ein normales Ausscheidungs-

urogramm bei Einzelniere. Vor 15 bzw. 8 Jahren hatten sie sich einer Nephrektomie unterzogen.

Wenn eine Hämaturie vorliegt, wird die Zystoskopie immer vorgenommen. Sie erleichtert sehr die Diagnose der Tumoren, denn sie ist in der Lage, die Blasengeschwülste selbst und ihre Lokalisation dem Auge sichtbar zu machen. In 218 Fällen wurde eine Zystoskopie durchgeführt und der Tumor lokalisiert (Tabelle 2). Metastasen wurden in 14 % aller Fälle festgestellt (Tabelle 8). Am häufigsten befallen sind die Lunge und die iliacalen Lymphknoten (je 6 mal). Es folgen die Leber und Wirbelsäule (je 3 mal), Prostata und paraaortale Lymphknoten (je 2 mal), Becken, Bauchdecken, Milz, Niere, Kiefer, retrosternaler Strumaanteil, Achseldrüse und Uterus (je 1 mal). Bei einem Patienten fanden sich Metastasen in fast allen Organen. Drei Patienten verstarben kurz nach ihrer Einweisung, ohne daß bei ihnen die Suche nach Metastasen vorgenommen werden konnte. Bei 185 Patienten konnten mit Sicherheit Metastasen nicht nachgewiesen werden (Tabelle 8).

Um einen Aufschluß über die Histologie der zystoskopierten Tumoren zu bekommen, wurden 21 Patienten elektrokresziert und das gewonnene Material geprüft; bei 158 Patienten wurde eine Probeexcision nach Zystoskopie durchgeführt und das Tumormaterial anschließend ausgewertet. In 8 Fällen wurde auf eine P.E. verzichtet, da ein sofortiger operativer Eingriff nötig erschien. Das Operationsmaterial wurde in diesen 8 Fällen herangezogen, um die Histologie des Tumors festzustellen. 14 Patienten wurden in einem moribunden Stadium eingewiesen, so daß bei ihnen nur nachträglich durch den Autopsiebefund auf die Histologie der Geschwulst geschlossen werden konnte. Bei 15 Patienten war die Histologie

des Tumors durch vorhergegangene operative Eingriffe bekannt (Tabelle 9).

Das papilläre Karzinom wurde 76 mal diagnostiziert, das Plattenepithel-Karzinom 73 mal, das maligne entartete Papillom 16 mal, das solide Karzinom 47 mal und das Adeno-Karzinom 4 mal. Histologisch zeigten diese Adeno-Karzinome ein uneinheitliches Bild. Während es bei zwei Patienten mehr einem papillären Karzinom ähnelte, trug es in den beiden anderen Fällen Zeichen eines soliden Karzinoms.

So ergibt sich aus den 216 ausgewerteten Fällen, daß die infiltrativ wachsenden Plattenepithel-Karzinome seltener vorkommen als die exophytisch wachsenden Karzinome. Und von diesen sind die papillären Karzinome wiederum die häufigsten, die Adeno-Karzinome die seltensten (Tabelle 10). Bei 3 Patienten konnte die Histologie des Karzinoms nicht festgestellt werden.

Die Angiographie der Harnblase, seit etwa 2 Jahren in der urologischen Universitäts-Klinik eingeführt, kam 21 mal zur Anwendung und stimmte 20 mal mit dem operativen oder autoptischen Befund überein, während 1 mal ein falsch negatives Ergebnis vorlag.

Therapie

49 Patienten wurden einseitig zystektomiert, der Urin wurde 34 mal nach der Coffey'schen Methode bzw. nach Stiles, 7 mal nach Goodwin und 2 mal nach Leadbetter in den Darm abgeleitet. Bei einem Patienten mußte rechts eine Harnleiter-Darm-Anastomose nach Leadbetter und links nach Stiles vorgenommen werden (Tabelle 12). Die Implantation nach der Coffey'schen Methode hatte in 2 Fällen, die nach Goodwin in einem Fall nicht den gewünschten

Erfolg. Bei den ersten beiden Patienten trat eine Stenose auf, die nach 1 Monat bzw. nach 18 Monaten eine Reimplantation eines Ureters erforderte, bei dem anderen Patienten wurde es nach 14 Tagen wegen einer Urin- und Stuhlfistel notwendig, die Ureteren nach Goodwin neu einzupflanzen. Den Vorschlag, einen anus praeter transversalis anzulegen, lehnte der Patient ab. Dennoch wurde jener am 65. Tag post operationem erforderlich. In einem Fall wurde die Zystektomie und Implantation nach Coffey mit einem doppelläufigen anus praeter gekoppelt, um eine entstandene Kotfistel zur Abheilung zu bringen. Zwei Patienten unterzogen sich 3 Jahre bzw. 11 Monate vor der Zystektomie einer Blasenwandresektion. In 3 Fällen war vor der Zystektomie zwischen 2 Monaten und einem Jahr eine Harnleiterimplantation nach Coffey mit Ausschaltung der Harnblase vorgenommen worden. Erst später wurde bei diesen Patienten die stillgelegte Blase durch eine Zystektomie entfernt. Bei sieben Patientinnen wurde gleichzeitig mit der Zystektomie der Uterus extirpiert. Einmal mußte der Eingriff abgebrochen werden, da sich während der Operation herausstellte, daß das Karzinom schon in die Lymphknoten metastasiert war. Nach der Zystektomie wurden bei einem Patienten beide Ureteren in die Haut abgeleitet, in 3 weiteren Fällen wurde die Harnblase entfernt und die Ureteren in eine Ileumblase neu eingepflanzt (Tabelle 12). 16 mal wurde die Zystektomie mit einer Bestrahlung, 10 mal mit einer Radiatio und Trenimonbehandlung, 2 mal mit einer Trenimonbehandlung und 8 mal mit einer kombinierten 5-Fluorouracil-Telekobalt 60 - Therapie prae operatione gekoppelt, wobei die Herddosis der Telekobaltbestrahlung zwischen 3000 und 6000 R lag. Die Zystektomie wurde in 20 Fällen aufgrund eines Plattenepithel-Karzinoms, in 18 Fällen wegen eines

papillären Karzinoms, in 11 weiteren Fällen wegen eines soliden Karzinoms, bei 2 Patienten aufgrund eines maligne entarteten Papilloms und in 1 Fall wegen eines Adeno-Karzinoms durchgeführt (Tabelle 13).

Eine Blasenwandresektion war in 31 Fällen die Therapie (Tabelle 11). Verbunden war die Operation 2 mal mit einer beidseitigen Nierenfistelung und einmal mit der Anlegung eines einseitigen Ureter cutaneus. Bei fünf Patienten war die Blasenwandresektion dadurch erschwert, daß einer der beiden Ureteren in den verbliebenen Rest der Harnblase neu implantiert werden mußte, in einem Fall wurden beide Ureteren neu in die Harnblase eingepflanzt. 5 mal wurde die Blasenwandresektion durch eine postoperative Bestrahlung ergänzt, bei 10 Patienten wurde sie durch eine Bestrahlung und eine Trenimontherapie, in 3 Fällen nur durch eine Trenimonapplikation unterstützt. In den letzten beiden Jahren kam die Telekobalt 60 - 5-Fluorouracilbehandlung bei der Blasenwandresektion 6 mal zur Anwendung. Das therapeutische Ergebnis von 3 Blasenwandresektionen mußte nach 1 bis 2 Jahren einmal durch eine nochmalige Wandresektion, ein zweites Mal durch das Anlegen einer Ileumblase und im dritten Fall durch eine Sectio alta mit Tumorabtragung wegen Rezidiv korrigiert werden. Die Wandresektion wurde in 12 Fällen aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms, in 8 Fällen wegen eines soliden Karzinoms, 7 mal wegen eines papillären Karzinoms, 3 mal aufgrund eines Papilloms, das maligne Entartung zeigte und in einem weiteren Fall wegen eines Adeno-Karzinoms vorgenommen (Tabelle 13).

Bei 12 Patienten war die Sectio alta mit transvesicaler Abtragung der Tumormassen die Therapie (Tabelle 11). Bis auf 3 Fälle war sie stets mit einer Trenimonbehandlung oder einer Bestrahlung verknüpft. Nachdem in einem Fall ein Rezidiv des Blasenkarzinoms durch Koagulationen und Radiatio nicht mehr gestoppt werden konnte, wurde aus vitaler Indikation eine Sectio alta mit einer Ableitung des Urins aus dem linken Nierenhohlssystem ausgeführt. Bei 5 Patienten war der ausbleibende Erfolg nach Elektresektion, Koagulation oder Radiatio Anlaß einer Sectio alta. Durch die ständige Rezidivierung eines papillären Karzinoms gezwungen, mußte ein anderer Patient einer Sectio alta mit suprasymphysärer Dauerableitung, einer Elektresektion und einer zweiten Sectio alta nach Perforation des Karzinoms durch die Blase unterzogen werden. Da die Sectio alta mit Tumorabtragung nicht radikal genug war, mußte in einem Fall noch 2 weitere Male elektreseziert werden. Durch die Sectio alta wurden 6 mal papilläre Karzinome und je 2 mal solide Karzinome, Plattenepithel-Karzinome und maligne entartete Papillome abgetragen (Tabelle 13).

Die Elektresektion kam 33 mal zur Anwendung (Tabelle 11). Zum Teil wurde sie durchgeführt, weil die Patienten einen größeren Eingriff, wie den einer Zystektomie, ablehnten, zum Teil wurde von größeren Eingriffen Abstand genommen, da Metastasen vorlagen. Ein Patient wies einen so großen Tumor auf, daß dieser nur teilreseziert werden konnte. Neben der Elektresektion wurden 4 Patienten mit Trenimon, in einem Fall mit Endoxan und jeweils Bestrahlung, in 2 Fällen nur mit Gaben von Trenimon nachbehandelt. Nachbestrahlt ohne Chemotherapie wurden 17 Patienten. Nach

der Elektroresektion wurde ein Patient mit 5-Fluorouracil weiterbehandelt und eine Telekobalt-Bestrahlung vorgesehen. Der A.Z. des Patienten verschlechterte sich aber immer mehr, so daß von einer Radiatio Abstand genommen werden mußte. Bei einem anderen Patienten war der Elektroresektion eine Blasenwandresektion vorausgegangen. Der zeitliche Abstand zwischen beiden operativen Eingriffen betrug 7 Jahre. Tabelle 13 zeigt, daß je 12 mal ein Plattenepithel bzw. ein papilläres Karzinom, 7 mal ein solides Karzinom und 1 mal ein maligne entartetes Papillom elektroreseziert wurden. Bei einer Elektroresektion war die Histologie des Tumors unbestimmt.

Weil entweder der A.Z. der Patienten sehr schlecht und das Alter so hoch waren, daß eingreifendere Maßnahmen nicht mehr in Betracht zu ziehen waren, oder weil der Patient von sich aus eine andere Behandlung ablehnte, war die Elektrokoagulation in 20 Fällen die Therapie der Wahl (Tabelle 11). Sie wurde bei 13 Patienten wegen der auftretenden Rezidive zwischen zwei und fünf mal durchgeführt. Bei zwei Patienten mußte 3 Jahre bzw. 1/2 Jahr nach der letzten Koagulation wegen Rezidivierung des Tumors eine Elektroresektion vorgenommen werden. In 2/3 der Fälle wurden die elektrokoagulierten Tumoren nachbestrahlt. Nur ein Patient vertrug die Radiatio nicht, die aus diesem Grund vorzeitig abgebrochen wurde. Neben der Bestrahlung wurde 1 Patient mit Trenimon behandelt, 3 weitere wurden einer kombinierten 5-Fluorouracil Telekobalt 60 - Therapie unterzogen. Elektrokoaguliert wurden 7 papilläre Karzinome, je 5 Plattenepithelkarzinome und maligne entartete Papillome und 3 solide Karzinome (Tabelle 13).

Bei 3 Patienten - der eine war an einem Pflasterzell-Karzinom, die anderen beiden an einem papillären Karzinom erkrankt - wurde für eine Ureter-einpflanzung nach Coffey mit Bestrahlung entschieden. Ein Patient wurde außerdem noch einer Behandlung mit Trenimon unterzogen (Tabellen 11 u. 13).

Als es sich zeigte, daß bei einem Patienten nach 5 Elektrokoagulationen, die sich über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren erstreckten, immer neue Rezidive des polymorphkernigen, soliden Karzinoms auftraten, wurde eine Ureterimplantation nach Stiles mit anschließender Bestrahlung vorgenommen. Der Patient verstarb 2 Monate nach der Operation an einem Coma hepaticum (Tabellen 11 u. 13).

Nach einer Sectio alta mit Tumorabtragung, die 1 Jahr zuvor bei einem Patienten mit einem infiltrativ wachsenden, papillären Karzinom, das Metastasen in die Niere gesetzt hatte, durchgeführt wurde, war ein beidseitiger Ureter cutaneus mit Ausschaltung der Harnblase die angezeigte Therapie. Eingeleitet wurde sie durch eine präoperative Bestrahlung. Ausgangspunkt für die Durchführung eines beidseitigen Ureter cutaneus bei einem anderen Patienten war die Tatsache, daß trotz Radiatio das Pflasterzell-Karzinom progredient weiterwuchs und schon eine beidseitige Stauung verursacht hatte (Tabellen 11 u. 13).

7 mal wurde eine Nierenfistel angelegt, um die Harnblase, die bei 5 Patienten ausgedehnte Plattenepithelkarzinome, bei den anderen beiden Patienten ein maligne entartetes Papillom bzw. papilläres Karzinom aufwies, auszuschalten. Nach der Operation wurde ein Patient mit Trenimon, ein weiterer mit Bestrahlung und ein dritter kombiniert mit

5-Fluorouracil und Telekobalt 60 nachbehandelt. Zwei Patienten wurden vor der Harnableitung durch Nierenfistelung bestrahlt, ein Patient vorher elektroreseziert (Tabellen 11 u. 13). Eine Nierenfreilegung rechts verbunden mit einer Vasektomie rechts und Semicastration links wurde bei röntgenologisch stummer Niere rechts infolge eines schlecht differenzierten, soliden Karzinoms durchgeführt. Eine anschließend angesetzte Bestrahlung mußte wegen Verschlechterung des A.Z. abgebrochen werden.

Da in 37 Fällen ein operativer Eingriff abgelehnt wurde, entweder von Seiten des Arztes oder von Seiten des Patienten, wurde bei 25 Patienten eine Röntgenbestrahlung durchgeführt, die im allgemeinen von 3 oder mehr Feldern mit einer Oberflächendosis von etwa 4.000 bis 5.000 R pro Feld und einer Herddosis von etwa 6.000 R erfolgte. Bei Sitz des Tumors in der Vorderwand wurde nur von einem Feld aus bestrahlt. In 3 Fällen war der Bestrahlungstherapie eine Trenimonbehandlung vorausgegangen. Bei 8 Patienten wurden Infusionen von 5-Fluorouracil mit Telekobaltbestrahlung gekoppelt. Infundiert wurde an 4 Tagen /Woche. Dabei wurde pro Tag mit 1.000 ml Laevulose 1 g Substrat bis zu einer Gesamtmenge von 10-13 g zugeführt. 4 Patienten wurden nur einer Behandlung mit Trenimon unterzogen (Tabelle 11). Konservativ behandelt wurden je 12 papilläre und solide Karzinome, 8 Plattenepithelkarzinome, 2 maligne entartete Papillome, 2 Adeno-Karzinome und ein Karzinom, dessen Histologie nicht ermittelt wurde (Tabelle 13).

20 Patienten wurden im Finalstadium des Harnblasenkarzinoms, in dem jede therapeutische Maßnahme zu

spät kam, eingewiesen. Eine unstillbare massive Blutung zwang bei einem Patienten zu einer Probe-freilegung der Blase. Die Inspektion zeigte einen völlig inoperablen Zustand: das nekrotisierend wuchernde, papilläre Karzinom hatte nicht nur die Blase weitgehend zerstört, sondern auch schon erhebliche Gewebedefekte im kleinen Becken hervorge-rufen. Die Blutung stammte aus der arrodiierten arteria iliaca externa. Eine GefäßNaht war infolge extrem grosser Brüchigkeit der Arterienwand nicht möglich, so das zur Blutstillung nur die Tamponade in Frage kam. Ein Patient lehnte jede Behandlung ab. Von den 20 Patienten hatten 10 ein papilläres Karzinom, 7 ein Plattenepithel-Karzinom und zwei ein solides Karzinom. 1 mal blieb die Histologie unbekannt.

Ergebnisse

Als entscheidend für den therapeutischen Erfolg einer operativen Maßnahme wird allgemein die Über-lebenszeit von 3 bzw. 5 Jahren angesehen. Von 219 Patienten - in 2 Fällen konnte die Überlebens-zeit nicht festgestellt werden - sind 55 am Leben. 162 Patienten waren bis zum 30.4.1968 als verstorben gemeldet (Tabelle 14).

Von 52 Patienten, bei denen eine Zystektomie durch-geführt wurde, starben 8 an den Folgen der Operation. Das entspricht einer primären Mortalität von 15,38 % (Tabelle 16). 12 Patienten verstarben zwischen 1 Monat und 6 Monaten, 3 Patienten zwischen 1/2 und 1 Jahr, 12 Patienten zwischen 1 und 3 Jahren und 1 Patient nach 3 Jahren, 2 Monaten. Haupt-

todesursache der Spättodesfälle sind Metastasen oder Karzinomrezidive, denn 13 Patienten sind trotz Operation an ihrem Grundleiden verstorben (Tabelle 17). Insgesamt 16 Patienten leben (Tabelle 14). Die Dreijahresüberlebenszeit beträgt 9,62 % (Tabelle 15).

Keiner der Patienten, bei dem eine Blasenwandresektion vorgenommen wurde, verstarb infolge der operativen Maßnahme. Die primäre Mortalität liegt damit bei 0 %. 2 Patienten verstarben zwischen 4 und 5 Monaten, 9 Patienten nach 1 - 3 Jahren, 3 Patienten nach 3 - 5 Jahren und ein Patient nach fast 8 Jahren. In einem weitaus höheren Maße als bei der Zystektomie sind die Haupttodesursachen der Spättodesfälle Metastasen und Karzinomrezidive, denen von 15 Patienten 13 erlagen (Tabelle 18). 15 Patienten leben (Tabelle 14). Von diesen Patienten sind alle rezidivfrei. 1 mal ist die Überlebenszeit nicht bekannt geworden. Es ergibt sich bei den wandresezierten Patienten eine Dreijahresüberlebenszeit von 30,00 % und eine Fünfjahresüberlebenszeit von 13,33 % (Tabelle 15).

Die primäre Mortalität bei der Sectio alta mit Tumorabtragung beträgt 25 %: Von 12 Patienten starben 1 Patient infolge einer Bronchopneumonie und Urämie, ein weiterer an Magenatonie und Herzinsuffizienz. Von dem 3. Patienten liegt kein Autopsiebefund vor. Nach dem operativen Eingriff verstarben an ihrem Grundleiden 3 Patienten nach 2 - 7 Monaten, 5 Patienten zwischen 1 und 4 Jahren. In einem Fall ist die Todesursache nicht bekannt. Die Dreijahresüberlebenszeit beträgt 16,67 % (Tabelle 15).

Eine primäre Mortalität nach Elektroresektion liegt nicht vor. 9 Patienten verstarben nach 1 - 6 Monaten, je 7 Patienten nach 1/2 - 1 Jahr und

1 - 3 Jahren und 1 Patient nach 4 Jahren (Tabelle 19). Haupttodesursache waren wiederum wie bei den vorher besprochenen operativen Methoden Metastasen und Tumorrezidive. 14 von 33 Patienten starben post E.R. an ihrem Grundleiden, das sind 42 % (Tabelle 19). 9 Patienten leben (Tabelle 14). Die Dreijahresüberlebenszeit beträgt 24,24 %, die Fünfjahresüberlebenszeit 3,03 % (Tabelle 15).

Zwei der 20 Patienten, bei denen das Karzinom koaguliert wurde, starben trotz des operativen Eingriffs nach 2 Monaten (Tabelle 14). Zwischen 5 und 11 Monaten verstarben 3 weitere Patienten. 1 - 3 Jahre nach der Koagulation verstarben 4 Patienten, 3 - 5 Jahre nach dem operativen Eingriff 3 Patienten. Metastasen und Tumorrezidive sind neben Herz- und Kreislaufversagen als Haupttodesursachen der Spät-todesfälle mit je 4 von 12 Patienten an 1. Stelle zu nennen (Tabelle 20). 7 der elektrokoagulierten Patienten leben (Tabelle 14). Die Dreijahresüberlebenszeit beträgt 21,05 %, die Fünfjahresüberlebenszeit 5,26 % (Tabelle 15).

Bei der HDA - Harnleiter-Darm-Anastomose ohne Zystektomie (Coffey, Stiles) ist primär kein Patient verstorben (Tabelle 14). 1 Patient kam nach 2 Monaten durch ein auftretendes Coma hepaticum zum Ende. Bei den anderen 3 Patienten trat der Tod infolge Metastasen bzw. Tumorkachexie zwischen 7 Monaten und 1 1/2 Jahren ein. Den 30.4.1968 hat kein Patient überlebt.

Bei der Harnleiter-Haut-Anastomose (HHA) sieht das postoperative Resultat noch schlechter aus als bei der HDA. Beide Patienten verstarben kurz nach der Operation an Krebskachexie und Metastasen bzw. Urämie und Pneumonie.

Das Ergebnis nach Harnableitung bei Nierenfistel ist ebenso schlecht wie das nach HDA und HHA. Von 8 Patienten starb ein Patient nach 3 Tagen an Apoplexie, wahrscheinlicher starker Blutung und Herz- und Kreislaufversagen und ein weiterer nach 1 Monat an Bronchopneumonie und cerebralen Metastasen. Die anderen 6 Patienten überlebten den 7. Monat post operationem nicht (Tabelle 14). Spättodesursache war bei ihnen Kachexie, Urämie und Herzversagen.

Von 57 konservativ behandelten Patienten verstarben insgesamt 32, das sind 86,49 %, 2 Patienten nach 1 Monat, 12 Patienten nach 1 - 6 Monaten, 5 Patienten nach 1/2 - 1 Jahr, 9 Patienten nach 1 - 3 Jahren und 4 Patienten innerhalb von 3 - 5 Jahren (Tabelle 14). In 18 von 32 Fällen starben die Patienten an progredientem Tumorwachstum und Metastasen (Tabelle 21). 5 Patienten blieben am Leben (Tabelle 14). Die Dreijahresüberlebenszeit beträgt 13,51 %, die Fünfjahresüberlebenszeit 2,70 % (Tabelle 15).

Alle Patienten, die im Finalstadium eingeliefert wurden und bei denen jede Therapie zu spät kam, waren nach einem Tag bis 3 Monaten verstorben. Eine Ausnahme machen 2 Patienten. Der eine lebt seit 3 Jahren, 7 Monaten, nachdem er im Krankenhaus jede Therapie strikt abgelehnt hatte, und der andere lebt seit 1 Jahr, 5 Monaten.

Von 219 Patienten wurden 43 mit dem Zytostatikum Trenimon behandelt. Bei 36 Patienten wurde die Gabe von Trenimon als Unterstützung und Absicherung der Operation verabfolgt (Tabelle 22). Bis zu 3 Monaten ante operationem wurde in Abständen von jeweils 2 Tagen eine Trenimondosis von 0,5 mg verordnet. In den meisten Fällen beschränkte man sich, etwa eine Woche vor dem operativen Eingriff

die Trenimonbehandlung mit Gaben von 0,5 mg oral jeden zweiten Tag oder 0,2 mg intravenös jeden Tag anlaufen zu lassen. Unter Trenimonschutz wurde in 8 Fällen operiert. Davon entfallen auf die Blasenwandresektion 5 Fälle, auf den Coffey'schen Eingriff ein Fall und auf die Zystektomie 2 Fälle, wobei in einem Fall die Zystektomie abgebrochen werden mußte. Die Dosen schwankten zwischen 2 x 0,5 mg, die oral und 1 x 0,2 mg, die intravenös gegeben wurden. Nach der Operation wurde in der Regel jeden 2. Tag bis zu Beginn der Bestrahlung 0,5 mg Trenimon verabfolgt. 7 Patienten wurden nur konservativ behandelt, davon 4 mit Trenimon und 3 mit Trenimon und nachfolgender Bestrahlung. In 4 weiteren Fällen wurde die operative Behandlung mit Gaben von Endoxan, in je einem Fall mit Plenosol und Bayer E 39 verbunden.

Von den 36 Patienten, die neben dem operativen Eingriff auch mit Trenimon behandelt wurden, hatten 17 ein Plattenepithel-Karzinom, 13 ein papilläres Karzinom, 5 ein solides Karzinom und 1 ein Papillom, das maligne entartet war. Die Tabelle 27 zeigt die Überlebenszeit nach operativem Eingriff mit und ohne Trenimon in Bezug auf die Histologie des Karzinoms. Es wird deutlich, daß das papilläre Karzinom gut und das Plattenepithel-Karzinom wenig durch Trenimon in seinem Wachstum und seiner Ausbreitung gehemmt wird. Gar keinen Einfluß nimmt Trenimon auf die soliden Karzinome sowie auf die Papillome, die maligne entartet sind. Über die Wirkung auf Adeno-Karzinome läßt sich in dieser Arbeit nichts aussagen.

Als operativer Eingriff ist zusammengefaßt: Zystektomie, Blasenwandresektion, Sectio alta, Elektroresektion, Koagulation, Harnleiter-Darm-Anastomose und Nierenfistel. Die Tabellen 25 - 26 vergleichen

die Überlebenszeiten nach operativen Eingriffen mit und ohne Trenimon. Sie zeigen deutlich, daß die Anwendung von Trenimon nur bei der radikalen Operation, der Zystektomie, die Überlebenszeit in beträchtlichem Maße anhebt. Bei den mehr konservativen Operationsmethoden, wie Wandresektion, Sectio alta, Elektroresektion, Elektrokoagulation, Harnleiter-Darm-Anastomose und Nierenfistel, empfiehlt es sich, weder eine Trenimonbehandlung vorzuschicken noch anzuschließen.

Diskussion

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, daß die Zahl der an Harnblasenkarzinomen erkrankten Patienten ständig ansteigt. Ob die Zunahme auf eine bessere Diagnostik zurückzuführen ist, oder ob es sich um einen tatsächlichen Anstieg handelt, läßt sich nicht beantworten.

Daß das Harnblasenkarzinom am häufigsten bei beiden Geschlechtern im 6. und 7. Dezenium auftritt, steht im Widerspruch zur Literatur (1, 2, 77), nicht dagegen die Angabe über die Geschlechtsverteilung, bei der das Verhältnis 3,06 (männl.) : 1 (weibl.) beträgt.

Bemerkenswert ist, daß sich der Tumor nur in 0,5 % aller Fälle an der Vorderwand lokalisiert. Die Ursache ist darin zu suchen, daß die kanzerogenen Stoffe, durch die Nieren ausgeschieden, zuerst mit dem Boden, zuletzt mit der Vorderwand der Harnblase in Berührung kommen.

Es gibt verschiedene Gründe, die 1/4 aller Patienten bewegen, sich erst nach einem halben Jahr bis mehreren Jahren in stationäre Behandlung zu begeben: einmal die Unkenntnis darüber, welche Symptome Harnblasenkarzinome auslösen, zum anderen die Angst vor der Diagnose und der Therapie. Z.B. fürchtete eine Patientin so sehr die Ergebnisse der Untersuchung, daß sie 2 Jahre lang rezidivierende Hämaturien ertrug, ehe sie den Arzt aufsuchte. Bei einer anderen Patientin war nicht die Angst vor der Diagnose - ihr war bekannt, daß sie ein Harnblasenkarzinom hatte - sondern der Widerwillen vor der Behandlung der Grund, weswegen sie trotz massiver Hämaturien lange Zeit eine stationäre Aufnahme ablehnte.

Bei urologischen Tumoren findet sich in nur 53 % eine stark erhöhte BSR, das besagt, daß ein maligner Prozeß durch eine normale BSR nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Indikation zur Zystektomie des Harnblasenkarzinoms ist aus verschiedenen Gründen nicht in allen Fällen gegeben. Kontraindikationen ergeben sich von Seiten des Patienten aus der Ablehnung der Urinableitung in den Darm und von ärztlicher Seite aus dem Lokalbefund, Alter und Allgemeinzustand des Patienten. Die Ergebnisse der Zystektomie sind in hohem Maße abhängig von der Indikationsstellung. Sie hat zwar im Laufe der Jahre eine gewisse Präzisierung erfahren, der Entschluß zu diesem radikalen Eingriff wird jedoch oft erst gefaßt, nachdem konservativ-chirurgische Maßnahmen versagt haben: In einem Fall zeigte es sich, daß selbst eine Wandresektion nicht radikal genug war, um die Tumorausbreitung zu stoppen, denn 3 Jahre post operationem mußte eine Zystektomie mit praeoperativer Bestrahlung angeschlossen werden, um die aufgetretenen Rezidive zu entfernen. Durch

eine erfolglose E.R. mit anschließender Bestrahlung veranlaßt, wurde ein anderer Patient zystektomiert. Er verstarb nach 2 Tagen an Darmatonie, Pyelonephritis, Herz- und Kreislaufversagen. Ganz ohne Zweifel belasten diese Zystektomien, als ultima ratio bei Rezidiven durchgeführt, die Resultate der Methode ganz außerordentlich, da bei Rezidiven meist jede Therapie zu spät kommt. Hinzu kommt ferner, daß eine Zystektomie auch dann noch durchgeführt wird, wenn sich die Blase operativ technisch zwar noch entfernen läßt, das Karzinom aber schon Metastasen gesetzt hat. Zweifellos ist die Beurteilung der Operabilität beim Harnblasenkarzinom nicht ganz einfach. Deshalb entscheiden WHITMORE und MARSHALL (zit. nach BROSIG 82) aufgrund der Biopsie der iliacalen Lymphknoten, bei sonst gegebener Operabilität darüber, ob eine Zystektomie sinnvoll ist oder nicht. Sind bereits mehrere lokale Lymphknoten befallen, wird der Fall als inoperabel angesehen. Es wird dann nur noch die transurethrale Elektrokresektion mit anschließender Telekobaltbestrahlung durchgeführt. In jedem Fall sollte als erster Schritt nach der Laparatomie immer eine Entfernung und Untersuchung der regionären Lymphknoten im Schnellschnittverfahren erfolgen, wenn nicht schon ante operationem durch die am Anfang der Diagnose stehende röntgenologische Untersuchung eine Lymphknotenmetastasierung ausgeschlossen werden kann, um die Indikation zur Zystektomie zu stellen.

Es ist keine neue Methode der Urinableitung in den Darm aufzuzeigen. Es werden Verfahren nach Coffey, Stiles, Goodwin und Leadbetter angewandt, ohne daß gesagt werden kann, welcher dieser Methoden der Vorzug zu geben ist. Es ist lediglich darauf zu achten, daß es an der Implantationsstelle weder

zur Stenosierung noch zum Reflux kommt. Methoden, die mit einer äußeren Urinfistel verbunden sind, werden in der Urologischen Klinik des Westend-Krankenhauses wenig angewandt, da die Hautpflege und das Tragen eines Urinbeutels für den Patienten sehr lästig sein können.

Eines der Hauptargumente gegen die Zystektomie ist die Harnableitung in den Darm, die nach einer Arbeit von FERRIS und ODEL (zit. nach BROSIG 82) in 80 % zu einer hyperchlorämischen Acidose führen soll. Diese Elektrolytverschiebungen im Serum sind durch entsprechende postoperative Nachsorge zu vermeiden, zumindest jedoch zu beherrschen. Als unmittelbare Todesfolge spielen sie praktisch keine nennenswerte Rolle. Ad exitum kommen die meisten zystektomierten Patienten im Verlauf von etwa 2-3 Jahren an lokalem Rezidiv oder Metastasen.

Die Blasenwandresektion als primär geplanter Eingriff wird nur dann durchgeführt, wenn die Lokalisation des Tumors dies geeignet erscheinen läßt. Der Tumor muß also vorwiegend am Blasendach, der Vorderwand oder den Seitenwänden lokalisiert sein, so daß eine Harnleiterneuimplantation nicht erforderlich ist. Ferner soll er gegen die umgebende Blasenschleimhaut gut abgegrenzt sein und eine gewisse Größe nicht überschritten haben. Bei der Literaturdurchsicht scheint die Wandresektion die Behandlungsmethode der Wahl zu sein. Wir dagegen sind der Meinung, daß sie gegenüber der Zystektomie nicht nur Vorteile aufweist, denn auf der einen Seite sind zwar die Überlebenszeiten länger, auf der anderen Seite aber tritt eine häufigere Tumorrezidivierung auf, die erneute operative Eingriffe nötig macht.

Da die Sectio alta mit transvesicaler Tumorabtragung gegenüber anderen operativen Eingriffen den Nachteil hat, nicht radikal genug zu sein und im Bereich der Bauchdecken Impfmastasen zu setzen, wird sie nur noch bei kachektischen Patienten angewandt, bei denen jede andere Therapie zu spät kommt. Die Sectio alta - wie auch die Harnleiter-Haut-Anastomose - stellt lediglich einen Palliativ-eingriff dar und weist aus diesem Grund eine hohe primäre Mortalität auf.

Aus der Tabelle 27 ist zu ersehen, daß Trenimon nach operativen Eingriffen die papillären Karzinome an ihrer Rezidivierung und Metastasierung hindert. Geringeren Einfluß zeigt Trenimon bei den Plattenepithel-Karzinomen, gar keinen Einfluß bei den soliden Karzinomen sowie den maligne entarteten Papillomen. Über die Wirkung auf Adeno-Karzinome läßt sich in dieser Arbeit nichts aussagen, da keiner der 4 Patienten einer Trenimon-Behandlung unterzogen wurde.

Die Tabellen 23 - 26 zeigen, daß Trenimon nur bei der Zystektomie die Überlebenszeit anhebt. Bei den mehr konservativen Operationsmethoden, wie Wandresektion, Sectio alta, Elektroresektion, Elektrokoagulation, Harnleiter-Darm-Anastomose und Nierenfistel, empfiehlt sich eine zusätzliche Trenimon-Behandlung auch dann nicht, wenn die Patienten keine Unverträglichkeitserscheinungen und unliebsame Nebenwirkungen, wie Schrumpfblass, Anämie, Leukopenie, Thrombopenie oder allergische Reaktionen aufweisen. Denn durch die Chemotherapie mit Trenimon wird das Leben dieser Patienten nicht verlängert.

Zusammenfassung

Aufgrund der Literaturangaben kann nicht entschieden werden, ob die primären Harnblasenkarzinome tatsächlich häufiger als früher auftreten, oder ob lediglich die Diagnostik verbessert wurde. Hinsichtlich der Ätiologie ist festzustellen, daß es bisher noch keine ausreichende Erklärung für die Entstehung der Harnblasenkarzinome gibt. Auf die Histologie und die Einteilung der Harnblasenkarzinome wird näher eingegangen. Die Symptome der Harnblasenkarzinome sind von dem Sitz, der Wachstumseigenart des Tumors und von dem Zeitpunkt, in welchem Stadium das Leiden entdeckt wird, abhängig. Die Schwierigkeiten der Diagnostik liegen in der vieldeutigen Symptomatik, so daß in einem nicht geringen Teil der Fälle erst der Einsatz zahlreicher urologischer Untersuchungsmethoden die Diagnose sichern hilft. Die Behandlungsmethoden beim Harnblasenkarzinom sind bis heute so umstritten und vielfältig wie bei keiner anderen malignen Organerkrankung. Neben der Bestrahlung und der Chemotherapie sind die Zystektomie, Blasenwandresektion, Sectio alta mit Tumorabtragung, Elektroresektion, Elektrokoagulation, Harnleiter-Darm-Anastomose und die Harnleiter-Haut-Anastomose mit Ausschaltung der Harnblase zu nennen. Veröffentlichungen bezüglich der Erfolge oder Mißerfolge einzelner Behandlungsarten weisen erheblich unterschiedliche Ergebnisse auf.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wird näher auf die 219 eigenen Beobachtungen von primären Harnblasenkarzinomen in den letzten 9 Jahren eingegangen. Bei 199 Patienten wurde eine Therapie durchgeführt. Die höchste Überlebensrate wurde

nach Wandresektion erzielt. Bei 36 Patienten wurde Trenimon als Unterstützung und Absicherung der Operation verabfolgt. Nur in Verbindung mit der Zystektomie verlängert Trenimon die Überlebenszeit. Eine Verbesserung der Ergebnisse kann neben der frühzeitigen Erkennung des Karzinoms durch eine sorgfältige Auswahl und regelmäßige Überwachung der Patienten erreicht werden.

Geschlechts- und Altersverteilung

Tabelle 1

<u>Alter</u>	<u>weibl.</u>	<u>männl.</u>	<u>gesamt</u>
40 - 49	2	3	5
50 - 59	7	31	38
60 - 69	20	69	89
70 - 79	18	49	67
80 - 89	7	13	20
Summe	54	165	219
	24,7 %	75,3 %	

Lokalisation

Tabelle 2

<u>Lokalisation</u>		<u>in %</u>
Boden	42	
Boden- u. Seitenwand	25	
Boden- u. Hinterwand	14	46,6
Boden- u. Vorderwand	1	
untere Blasenhälfte	20	
Seitenwand	35	
Hinterwand	18	28,7
Seiten- u. Hinterwand	10	
Vorderwand	1	0,5
Dach	17	
Dach u. Seitenwand	9	
Dach u. Hinterwand	7	16,4
Dach u. Vorderwand	3	
gesamte Blase	16	7,3
ohne Angabe	1	0,5

Tabelle 3

Klinische Symptome bei 219 Patienten mit Blasen-Tumor

Klinische Symptome	Häufigkeit
Hämaturie	96
Miktionsbeschwerden:	
Pollakisurie, Algurie	19
Hämaturie u. Miktionsbeschwerden	84
Harnverhaltung	4
Pyurie	3
Inkontinenz	3
suprasymphysärer Schmerz	3
Kachexie	2
Kolik	1
Urämie	1
ohne Symptome	3
Summe	219

Tabelle 4

Dauer der klinischen Symptome bei 219 Patienten

1 - 8 Tage	16
1 Woche - 3 Monate	106
3 Monate - 6 Monate	34
6 Monate - 1 Jahr	30
über 1 Jahr	24
keine Angaben	6
keine Symptome	3
Summe	219

Tabelle 5

Blutsenkungsreaktion bei 217 Patienten

<u>Norm:</u> männl.	<u>Leicht erhöht bis:</u> männl.
2-6 / 5-18	18 / 36
weibl.	weibl.
3-7 / 6-20	21 / 40-45

normal	36
leicht erhöht	65
stark erhöht	116
	217

Tabelle 6

Rest-N bzw. Harnstoff-N bei 219 Patienten

<u>Normalwerte:</u>	Rest-N	bis 40 mg%
	Harnstoff-N	bis 25 mg%

normal	173
erhöht	46
	219

Tabelle 7

Nierenfunktion im Ausscheidungsurogramm
bei 211 Patienten

normal	117
normal bei Einzelniere	2
einseitige Stauungsniere	34
Stauungsniere beiderseits	17
einseitig stumme Niere	31
urographisch stumme Niere beiderseits	2
einseitige Stauungsniere u. stumme Niere auf der gegenüberliegenden Seite	8
	211

Tabelle 8

Häufigkeit und Lokalisation von Metastasen
bei 216 Patienten

Lunge	6
iliacale Lymphknoten	6
Leber	3
Wirbelsäule	3
Prostata	2
paraaortale Lymphknoten	2
Becken	1
Bauchdecken	1
Milz	1
Niere	1
Kiefer	1
retrosternaler Strumaanteil	1
Achseldrüse	1
Uterus	1
in fast allen Organen	1
keine Metastasen nachweisbar	185

Tabelle 9

Histologische Diagnostik bei 216 Patienten durch:

Probeexcision (bei Zystoskopie und Elektroresektion)	179
Autopsiebefund	14
operativer Eingriff	8
Histologie des Tumors bekannt durch vorher- gegangenen op. Eingriff	15
	216

Tabelle 10

Histologische Diagnose der Blasentumoren

Papillom - maligne Entartung	16
Papilläres Karzinom	76
Solides Karzinom	47
Adeno - Karzinom	4
Plattenepithelkarzinom	73
	216

Tabelle 11

Therapie bei 199 Patienten mit einem Harnblasenkarzinom

Zystektomie	52
Blasenwandresektion	31
Sectio alta mit Tumorabtragung	12
Elektroresektion	33
Tumor-Koagulation	20
Harnleiter-Darm-Anastomose ohne Zystektomie	4
Ureter cutaneus	2
Nierenfistel	8
<u>Konservative Therapie:</u>	
Trenimon	4
Trenimon u. Bestrahlung	3
Bestrahlung	22
5-Fluorouracil u. Telekobalt 60	8
keine Therapie	20
	219

Tabelle 12

Harnableitung bei 49 einzeitigen Zystektomien

nach Coffey u. Stiles	34 mal
Goodwin	7 "
Leadbetter	2 "
Leadbetter rechts u. Stiles links	1 "
durch Ureter cutaneus bds.	1 "
in eine Ileumblase	3 "
Abbruch der Zystektomie	1 "

3 zweizeitige Zystektomien mit
Harnableitung nach Coffey

2 Monate vorher
3 Monate vorher
12 Monate vorher

Tabelle 13

Therapie bei verschiedener Histologie der Karzinome

	papill. Ca.	solides Ca.	Papillom mal.	Platten- ep.-Ca.	Adeno Ca.
Zystektomie	18	11	2	20	1
Wandresektion	7	8	3	12	1
Sectio alta	6	2	2	2	-
*Elektrores.	12	7	1	12	-
Koagulation	7	3	5	5	-
H.D.A.	2	1	-	1	-
Ureter cut.	1	-	-	1	-
Nierenfistel	1	1	1	5	-
*Bestrahlung u. Trenimon	9	6	2	5	2
5-FU u. Tele- kobalt	2	6	-	-	-
Trenimon	1	-	-	3	-
*keine Therapie	10	2	-	7	-
Summe	76	47	16	73	4

* je 1 Fall nicht bekannt

Überlebenszeit bei 219 Patienten
in Abhängigkeit von der Therapie

Tabelle 14

	Summe	prim. Mortal. bis 1Mo	1-6 Mo	1/2-1 Jahr	1-3	J a h r e 3-5	über 5
überlebt	16		4	2	6	4	-
Zystektomie verstorben	36	8	12	3	12	1	-
überlebt	15		1	4	5	2	3
* Wandresektion verstorben	15	-	2	-	9	3	1
überlebt	1		-	-	-	1	-
Sectio alta verstorben	11	3	2	1	4	1	-
überlebt	9		-	-	2	6	1
Elektroresektion verstorben	24	-	9	7	7	1	-
überlebt	7		-	2	4	-	1
* Koagulation verstorben	12	-	3	2	4	3	-
überlebt	-		-	-	-	-	-
Nierenfistel verstorben	8	2	5	1	-	-	-
überlebt	-		-	-	-	-	-
Harnableitung bei Ureter cut. verstorben	2	2	-	-	-	-	-
überlebt	-		-	-	-	-	-
Harnleiterdarm- implantation verstorben	4	-	1	2	1	-	-
überlebt	5		2	1	1	1	-
Radiatio, Tre- nimon, Endoxan, 5-Fluorouracil u. Telekobalt 60 verstorben	32	2	12	5	9	3	1
überlebt	2		-	-	1	1	-
keine Therapie verstorben	18	14	4	-	-	-	-

* jeweils 1 Fall nicht bekannt

Tabelle 15

	3-Jahresüber- lebenszeit	5-Jahresüber- lebenszeit
Zystektomie	9,62 %	--
Wandresektion	30,00 %	13,33 %
Sectio alta	16,67 %	--
Elektroresektion	24,24 %	3,03 %
Elektrokoagulation	21,05 %	5,26 %
konservative Therapie (Bestrahlung, Endoxan, Trenimon, 5-Fluoro- uracil u. Telekobalt 60)	13,51 %	2,70 %

Tabelle 16

Primäre Mortalität u. Todesursachen nach Zystektomie

Zahl der Patienten (von insgesamt 52)	Todesursachen
3	Peritonitis und Ileus
2	Bronchopneumonie
1	Ileus und Praeurämie
1	Urämie
1	Darmatonie u. Pyelonephritis
--	
8 = 15,38 %	

Tabelle 17

Überlebenszeiten u. Todesursachen
der zystektomierten Patienten

Todesursachen	Zahl der verstorbenen Patienten nach				
	1-6 Mo	1/2-1 J	1-3 J	3-5 J	
Metastasen oder Rezidiv (Tu.-Kachexie)	5	1	7	-	
Urämie und Herzversagen	3	-	2	-	
Herz- u. Kreis- laufversagen	3	1	2	1	
Phlegmone des Beckenbgw., Leber- u. Lungenödem	-	1	-	-	
paralytischer Ileus	1	-	-	-	
unbekannt	-	-	1	-	
	12	3	12	1	

Tabelle 18

Überlebenszeiten und Todesursachen
der blasenwandresezierten Patienten

Todesursachen	Zahl der verstorbenen Patienten nach				
	1-6 Mo	1/2-1 J	1-3 J	3-5 J	über 5J
Metastasen oder Rezidiv (Tu.-Kachexie)	2	-	8	2	1
Urämie u. Herzversagen	-	-	1	1	-
	2	-	9	3	1

Tabelle 19

Überlebenszeiten und Todesursachen
der elektroresezierten Patienten

Todesursachen	Zahl der verstorbenen Patienten nach			
	1-6 Mo	1/2-1 J	1-3 J	3-5 J
Metastasen oder Rezidiv (Tu.-Kachexie)	6	4	3	1
Urämie u. Herzversagen	-	1	2	-
Herz-u.Kreis- laufversagen	1	2	-	-
Apoplex u. Pneumonie	1	-	1	-
akute Leukämie u. Herzversagen	1	-	-	-
Lebercirrhose, Herz- infarkt u. Urämie	-	-	1	-
	9	7	7	1

Tabelle 20

Überlebenszeiten und Todesursachen
der elektrokoagulierten Patienten

Todesursachen	Zahl der verstorbenen Patienten nach				
	1-6 Mo	1/2-1 J	1-3 J	3-5 J	über 5J
Metastasen oder Rezidiv (Tu.-Kachexie)	-	1	1	2	-
Urämie, Pneumonie, Herzversagen	2	-	-	-	-
Herz- u. Kreis- laufversagen	-	1	2	1	-
Querschnitts- lähmung Th 8	1	-	-	-	-
nicht bekannt	-	-	1	-	-
	3	2	4	3	-

Tabelle 21

Überlebenszeiten und Todesursachen
der konservativ behandelten Patienten

Todesursachen	Zahl der verstorbenen Patienten nach				
	1-6 Mo	1/2-1 J	1-3 J	3-5 J	über 5J
Metastasen (Tu.-Kachexie)	7	2	8	1	-
Herz- u. Kreis- laufversagen	-	3	-	1	1
Apoplexie, Herzversagen	1	-	-	-	-
Tbc u. Herzschwäche	1	-	-	-	-
fulminante Lungen- arterienembolie	2	-	-	-	-
Herzinfarkt	1	-	-	-	-
Bronchopneumonie, Urämie	2	-	1	1	-
	14	5	9	3	1

Tabelle 22

Kopplung der operativen Maßnahmen mit Trenimon

52	Zystektomien	12 mal mit Trenimon
31	Wandresektionen	13 mal mit Trenimon
12	Sectio alta mit Tu.-abtragung	2 mal mit Trenimon
33	Elektroresektionen	6 mal mit Trenimon
20	Tumor-Koagulationen	1 mal mit Trenimon
4	Harnleiter-Darm- Anastomosen	1 mal mit Trenimon
8	Nierenfisteln	1 mal mit Trenimon
<u>160</u>		<u>36</u>

Tabelle 23

Überlebenszeit der Patienten nach Zystektomie
mit und ohne Trenimon

Überlebenszeit	mit Trenimon (12 Fälle)		ohne Trenimon (40 Fälle)	
	verstorben	lebt	verstorben	lebt
bis 1 Monat	-	-	8	-
1 - 6 Monate	3	-	9	4
1/2 - 1 Jahr	1	-	2	2
1 - 3 Jahre	4	1	8	5
3 - 5 Jahre	-	3	1	1
über 5 Jahre	-	-	-	-
Summe	8	4	28	12

Tabelle 24

Überlebenszeit der Patienten nach Wandresektion
mit und ohne Trenimon

Überlebenszeit (1x nicht be- kannt)	mit Trenimon (13 Fälle)		ohne Trenimon (18 Fälle)	
	verstorben	lebt	verstorben	lebt
bis 1 Monat	-	-	-	-
1 - 6 Monate	2	-	-	1
1/2 - 1 Jahr	-	-	-	4
1 - 3 Jahre	6	1	3	4
3 - 5 Jahre	1	1	2	1
über 5 Jahre	-	1	1	2
Summe	9	3	6	12

Tabelle 25

Überlebenszeit der Patienten nach Sectio alta,
Elektroresektion, Koagulation, HDA, Nierenfistel
mit und ohne Trenimon

Überlebenszeit (1x nicht be- kannt)	mit Trenimon (11 Fälle)		ohne Trenimon (66 Fälle)	
	verstorben	lebt	verstorben	lebt
bis 1 Monat	1	-	4	-
1 - 6 Monate	2	-	18	-
1/2 - 1 Jahr	2	-	11	2
1 - 3 Jahre	4	1	12	5
3 - 5 Jahre	1	-	4	7
über 5 Jahre	-	-	-	2
Summe	10	1	49	16

Tabelle 26

Drei- und Fünfjahres-Überlebendenrate nach operativem Eingriff mit und ohne Trenimon

	3-Jahresüber- lebenszeit in %		5-Jahresüber- lebenszeit in %	
	Trenimon mit	ohne	Trenimon mit	ohne
Zystektomie	25,00	5,00	-	-
Wandresektion	25,00	33,33	8,33	16,67
Sectio alta, Elektroresektion, Elektrokoagulation, Harnleiter-Darm- Anastomose und Nierenfistel	9,09	20,00	-	3,08

Tabelle 27

Drei- und Fünfjahres-Überlebendenrate der Patienten nach operativem Eingriff (Zystektomie, Wandresektion, Sectio alta, E.R., Koagulation, HDA, Nierenfistel) mit und ohne Trenimon in Bezug auf die Histologie des Harnblasenkarzinoms

	3-Jahresüber- lebenszeit in %		5-Jahresüber- lebenszeit in %	
	Trenimon mit	ohne	Trenimon mit	ohne
papilläres Ca.	23,08	15,39	7,69	5,31
Plattenep.-Ca.	25,00	17,50	-	5,00
Papillom-maligne	-	23,08	-	-
solides Ca.	-	10,71	-	-

Literaturverzeichnis

1. HÜCKEL, R. in Lubarsch-Henke, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, 2:600, Springer, Berlin (1934)
2. DEAN, A.L. and ASH, J.E. J.Urol. 63:618 (1950)
3. MOSTOFI, F.K. J.Urol. 75:480 (1956)
J.Urol. 71:571 (1954)
4. BRODERS, A.C. Ann.Surg. 75:574 (1922)
Minn.Med. 8:726 (1925)
5. MARSHALL, V.F. J.Urol. 68:714 (1952)
6. JEWETT, H.C. J.Amer.Med.Ass. 134:496 (1947)
7. MELICOW, M.M. J.Urol. 74:498 (1955)
8. THOMAS, G.J. J.Urol. 61:359 (1949)
9. FUCHS, F. Z.urol.Chir. 17:277 (1925)
10. HECKENBACH, H. Z.Urol. 33:268 (1939)
11. JUNKER, H. Ver.Dtsch.Ges.Urol. :264 (1951)
12. HEUSCH, K. Der Blasenkrebs, Thieme, Leipzig (1942)
13. REHN, L. Arch.klin.Chir. 50:588 (1895)
14. PERLMANN, S. und STAEBLER, W. Z.urol.Chir. 36:139 (1932)
15. BOEMINGHAUS, H. Zystektomie beim Blasenkrebs, Thieme, Stuttgart (1951)
16. HUEPER, W.C. and WOLFE, H.D. Am.J.Path. 13:656 (1937)
17. WILEY, S.H. and WOLFE, H.D. J.Industr.Hyg. 20:46 (1938)

18. MELICK, W.F., J.Urol. 74:760 (1955)
ESCUE, H.M.
NARYKA, J.J.,
MEZERA, R.A. and
WHEELER, E.P.
19. KRÖNKE, E. Verh.Dtsch.Ges.Urol. :494 (1955)
20. HUGGINS, C. and J.Biol.Chem. 170:391 (1947)
SMITH, D.R.
21. KUCHENBECKER, A. Zbl.Gewerbehyg. 8:69 (1920)
22. SCOTT, W.W. and J.Urol. 70:914 (1953)
BOYD, H.L.
23. MAC DONALD, D.F. and J.Urol. 71:560 (1954)
LUND, R.R.
24. BROSIG, W. Verh.Dtsch.Ges.Urol. :412 (1953)
25. SPITS, S., Cancer 3:789 (1950)
MAGUIGAN, W.H. and
DOBRINER, K.
26. HAMILTON, A. J.Ind.Hyg. 3:16 (1921)
27. DEMING, C.L. J.Urol. 63:815 (1950)
28. WALLER, J.I. and J.Urol. 64:651 (1950)
HAMER, H.G.
29. DEAN, A.L. J.Urol. 60:92 (1948)
30. BERRY, N.E. and J.Urol. 64:464 (1950)
HAMILTON, J.D.
31. ULTZMANN, H. Z.Urol. 44:167 (1951)
32. WOLTERHOFF, H. Z.Urol. 46:606 (1953)
33. HEUSCH, K. Verh.Dtsch.Ges.Urol. :298 (1951)
34. DEUTICKE, P. Verh.Dtsch.Ges.Urol. :293 (1951)
35. MILNER, W.A. J.Urol. 69:657 (1953)

36. CORDONNIER, J.J. and J.Urol. 76:256 (1956)
SEAMAN, W.B.
37. POOL, T.L. and J.Urol. 63:228 (1950)
COOK, E.N.
38. THOMPSON, G.J. and J.Urol. 73:270 (1955)
KAPLAN, J.H.
39. FLOCKS, A. J.Amer.Med.Ass. 145:295 (1951)
40. BECKER, J. in Fellingner-Vetter, Radioaktive
Isotope in Klinik und Forschung
-Sonderband Strahlentherapie-,
33:149, Urban Schwarzenberg,
Berlin-München (1955)
41. BECKER, J. und Z.Urol. 46:161 (1953)
SCHEER, K.E.
42. SCHERER, E. Strahlentherapie, Thieme,
Stuttgart (1967)
43. WILDBOLZ, E. and J.Urol. 74:93 (1955)
PORETTI, G.G.
44. BECKER, J. Strahlentherapie 101:208 (1956)
45. MAYOR, G. Urol.int. 1:25 (1955)
46. VERMOOTEN, V. J.Urol. 73:280 (1955)
J.Urol. 74:85 (1955)
47. VERMOOTEN, V. and J.Urol. 74:767 (1955)
MAXFIELD, J.G.S.
48. WILDBOLZ, E. Verh.Dtsch.Ges.Urol. :89 (1953)
49. MÜLLER, J.H. Strahlentherapie 85:87 (1951)
50. RICHES, E.W. Brit.J.Radiol. 22:398 (1949)
51. JEWETT, H.J. J.Urol. 70:620 (1953)
52. CRONE-MUNZEBROCK, H.u. Z.Urol. 46:386 (1953)
BOEMINGHAUS, H.
53. DAVIS, E. J.Amer.Med.Ass. 137:450 (1948)

54. GOLDBERG, I.G. J.Urol. 63:116 (1950)
55. TRABUCCO, A. J.Amer.Med.Ass. 137:453 (1948)
56. FORT, C.A.,
HARLIN, H.C. and
ATKINSON, H.D. J.Urol. 66:688 (1951)
57. MARSHALL, V.F. and
WHITMORE, W.F. J.Urol. 63:232 (1950)
58. CORDONNIER, J.J. J.Urol. 71:208 (1954)
J.Urol. 77:432 (1957)
59. KERR, W.S. and
COLBY, F.H. J.Urol. 65:841 (1951)
60. SAUER, H.V.,
BLICK, M.S. and
MILHAN, D.J. J.Urol. 63:124 (1950)
61. WELCH, C.E. and
NATHANSON, I.F. Am.J.Cancer 31:586 (1937)
62. DEWULF, L.,
STEENBRUGGE, F.van et
VAERENBERGH, P.M.van Belg.T.Geneesk. 16:590 (1960)
63. HAMMER, O. und
KROGH, G.F.von Ärztl.Forsch. 16:282 (1962)
64. ROTHAUGE, C.F. Urologe 1:117 (1962)
65. MEYTHALER, F. Chemotherapia 4:477 (1962)
66. BOSHAMER, K. Lehrbuch der Urologie :124,
Fischer, Jena (1947)
67. MINDER, J. Lehrbuch der Urologie, Bd. 6:260,
Huber, Stuttgart (1953)
68. BAUER, K.H. Das Krebsproblem, 2.Aufl. :44,
Springer, Berlin-Göttingen-
Heidelberg (1963)
69. WILDBOLZ, E. Lehrbuch der Urologie, 4.Aufl.
:469, Springer, Berlin-Göttingen-
Heidelberg (1959)

70. PRICE, J.M., J.Urol. 83:4 (1960)
WEAR, J.B.,
BROWN, R.R.,
SALTER, E.J. and
OLSON, C.
71. MELICOW, M.M. J.Urol. 54:186 (1945)
72. MACKASCHEW, G.W. und Z.Urol. 24:265 (1930)
SOKOLOW, A.
73. NAGEL, R. und Urologe 2:62 (1963)
HAUGE, A.
74. FRIEDMAN, N.B. and Tumors of the urinary bladder,
ASH, J.E. :11, Armed Forces Institute of
Pathology, Washington (1959)
75. STAEHLER, W. Klinik und Praxis der Urologie
Bd. 1:809, Thieme, Stuttgart
(1959)
76. HINTZE, A. Arch.klin.Chir. 189:563 (1934)
Arch.klin.Chir. 196:142 (1939)
77. KUSUNOKI, T., Urol.int. 19:309 (1965)
INOUE, H. and
HARADA, N.
78. KRESS, H., Frh.von in Müller-Seifert, Taschenbuch
der medizinisch-klinischen
Diagnostik, 69. Aufl. :421,
Bergmann, München (1966)
79. GÜTGEMANN, A. Chirurgie 1:20 (1949)
80. JEWETT, H.J. and J.Urol. 60:107 (1948)
LEWIS, E.L.
81. Bericht des Statist. Bundesamtes,
Reihe 7 Gesundheitswesen (1960)
82. BRÖSIG, W. Tagung nordrhein-westfäl. Urol.
-Vortrag- (1964)
83. VOGLER, E. in Schinz, Baensch, Frommhold,
Glauner, Uehlinger, Wellauer,
Lehrbuch der Röntgendiagnostik,
Bd. 5:626, Thieme, Stuttgart
(1965)

84. VOGLER, E. in Schinz, Baensch, Frommhold, Glauner, Uehlinger, Wellauer, Lehrbuch der Röntgendiagnostik Bd. 1:521, Thieme, Stuttgart (1965)
85. KAUFMANN, J. und LICHTENAUER, P. Urologe 6:93 (1967)
86. KAUFMANN, J. und LICHTENAUER, P. Urologe 5:286 (1966)
87. MACKMAN, S., ANSFIELD, F.J. and JOHNSON, R.O. Med.Tribune 1:7 (1966)
88. MYHRE, K. und FJAERLI, J. Acta Radiologica 2:130 (1964)
89. FIELD, J.B. Cancer Chemoth. Reports 33:45 (1963)
90. TEMELIESCU, J. Urol.int. 7:285 (1958)
91. FERRIS, D.O. and PRIESTLEY, J.T. J.Urol. 60:98 (1948)
92. COLBY, F.H. and SNIFFER, R.C. Tr.Am.Gen.-urin.Surg. 38:221 (1946)
93. MAC DONALD, J.R. and THOMPSON, G.J. J.Urol. 61:435 (1948)
94. KEYES, E.L. J.Urol. 59:875 (1948)
95. KLIGERMANN, M.M., ROBINSON, J.N., FISH, G.W. and DAVID, I. J.Urol. 68:706 (1952)
96. HINMAN, F. VII Inter.Cgr.Urol. :464 (1939)
97. JEWETT, H.J. J.Urol. 52:536 (1944)
98. EDELMANN, L. J.Amer.Med.Ass. 135:621 (1942)
99. PETKOVIC, S. Verh.Dtsch.Ges.Urol. :291 (1951)

An dieser Stelle sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. W. B r o s i g herzlich für die Überlassung des Themas und die Unterweisung in dessen Bearbeitung zu danken.

Gleichfalls schulde ich Herrn Oberarzt Dr. med. A. H a u g e Dank für die Beratung bei Durchführung und Korrektur der Arbeit.

Lebenslauf

Am 20.1.1940 wurde ich als Sohn des Betriebswirtes Othmar Tatzel und seiner Frau Felicitas, geborene Geißler, in Mährisch-Ostrau geboren.

Nach 4 1/2-jähriger Grundschule besuchte ich die Gymnasien in Gelnhausen, Hameln und Duderstadt. In Duderstadt erhielt ich im Februar 1962 die Reifeprüfung.

Im gleichen Jahr begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin und schloß im Februar 1968 mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

Im Mai 1968 fing meine Tätigkeit als Medizinalassistent auf der II. Inneren Abteilung des Universitätskrankenhauses Westend - Berlin an. Im November 1968 wechselte ich zum Friederikenstift Hannover Unfallchirurgie über, wo ich zur Zeit noch tätig bin

